

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYKERB 250 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Lapatinib 250 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet.

Bir tarafında GS XJG baskısı bulunan, oval, bikonveks sarı renkli, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TYKERB'in, daha önce antrasiklin, taksan ve trastuzumab ile tedavi görmüş ve halen progresyon gösteren, c-erb B2 immünhistokimya testi sonucu 3+ veya FISH + olan metastatik meme kanserli hastalarının tedavisinde kapesitabin ile kombine olarak kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

TYKERB, kapesitabinle kombine edilerek alınır.

Önerilen TYKERB dozu, aralıksız olarak günde birer kez 1250 mg'dır (5 tablet). TYKERB, yemekten en az 1 saat önce veya en az bir saat sonra alınmalıdır (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler; *Emilim*).

Önerilen kapesitabin dozu, 21 günlük siklusun 1 – 14. günleri boyunca, 12 saatlik aralarla günde 2'şer kez alınan 2000 mg/m²'dir (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler; *Klinik etkinlik ve güvenlilik*). Kapesitabin, yemek sırasında ya da yemekten sonraki 30 dakika içinde alınmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doz ertelenmesi ve doz azaltılması

Kardiyak olaylar (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

NCI CTCAE'ye (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) göre derecesi 3 veya daha büyük olacak şekilde LVEF azalması ile ilgili belirtileri olan hastalarda veya LVEF düşüşünün kurumsal normal alt sınırın altına inmesi ile ilişkili belirtileri olan hastalarda TYKERB tedavisi durdurulmalıdır. Aradan en az 2 hafta geçtikten sonra LVEF normale dönerse ve belirtiler ortadan kalkarsa TYKERB tedavisine azaltılmış dozla (günde 1000 mg) tekrar başlanabilir. Mevcut verilere göre LVEF'deki azalmaların büyük bölümü tedavinin ilk 9 haftası içinde ortaya çıkmaktadır, ancak uzun süreli maruz kalma ile ilgili veriler sınırlıdır.

İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoni (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

NCI CTCAE'ye göre derecesi 3 veya daha yüksek interstisyel akciğer hastalığı/pnömoniyi işaret eden pulmoner belirtisi olan hastalarda, TYKERB tedavisine devam edilmemelidir.

Diğer toksisiteler

Hastada NCI CTCAE'ye göre derece 2 veya daha yüksek toksisite geliştiğinde, TYKERB tedavisinin durdurulması veya tedaviye ara verilmesi düşünülebilir. Toksikite derece 1'e indiğinde veya daha azaldığında tedaviye 1250 mg/gün dozla tekrar başlanabilir. Toksikite tekrar oluşursa, TYKERB tedavisine daha düşük dozla tekrar (günde 1000 mg) başlanmalıdır.

Kapesitabinin doz ertelenmesi ve doz azaltılması ile ilgili talimatlar için kendi reçete bilgilerine başvurulmalıdır.

Uygulama şekli:

TYKERB tedavisine yalnızca, anti kanser ilaçlarının uygulanmasında deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır.

Tedaviye başlanmadan önce, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) kurumsal normal sınırlar içinde olduğundan emin olmak amacıyla başlangıçtaki LVEF değerlendirilmelidir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Lapatinib tedavisi süresince LVEF'nin kurumsal normal alt sınırın altına inmediğinden emin olmak için LVEF'nin izlenmesine devam edilmelidir.

Unutulan dozların yerine başka doz alınmamalı ve tedaviye ertesi gün için planlanan doz alınarak devam edilmelidir (bkz. 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda TYKERB tedavisiyle ilgili herhangi bir deneyim yoktur ancak verilen dozun (lapatinib ve metabolitleri) % 2'sinden daha küçük bir bölümü böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda TYKERB dozunun değiştirilmesi gerekli değildir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler; *Hastalardaki karakteristik özellikler*).

Lapatinib, karaciğerde metabolize edilir. Orta dereceli ve şiddetli karaciğer yetmezliği sırasıyla, sistemik maruziyetteki % 56 ve % 85'lik artışla ilişkili bulunmuştur. Artan ilaç maruziyeti nedeniyle TYKERB, karaciğer yetmezliği olan hastalara dikkatli uygulanmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, doz ayarlaması ile ilgili tavsiyede bulunmak için yeterli güvenlik ve etkililik verisi bulunmamaktadır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda lapatinibin güvenliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üstü hastalarda TYKERB'in kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. TYKERB'in kapesitabin ile kombine edilerek kullanıldığı klinik çalışmalarda metastatik meme kanseri olan toplam 164 hastanın % 15'i 65 ve üzeri yaşta, % 1'i de 75 ve üzeri yaşta. TYKERB tek ajan olarak kullanıldığında (N = 307) hastaların % 15'i 65 ve üzeri yaşta, % 2'si de 75 ve üzeri yaşta. Bu hastalarla daha genç hastalar arasında TYKERB ve kapesitabin kombinasyonu ile TYKERB monoterapisinin güvenilirliği arasında genel olarak bir fark gözlenmemiştir. Bildirilen diğer klinik deneyimler, yaşlı ve genç hastaların verdiği yanıtlar arasında bir fark göstermemiştir ancak ileri yaşta bazı hastaların daha duyarlı olabileceği gözardı edilemez. Benzer olarak, TYKERB ve kapesitabin kombinasyonunun etkisinin de hastanın yaşına göre değişmediği gözlenmiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

TYKERB ile ilişkili bilinen bir kontrendikasyon yoktur.

TYKERB'in kapesitabin ile kombine edilerek kullanıldığı durumlarda görülebilecek kontrendikasyon ve güvenilirlik bilgileri için lütfen kapesitabinin Kısa Ürün Bilgileri'ne bakınız.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TYKERB tedavisi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki (LVEF) azalma ile ilişkilidir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). TYKERB, sol ventrikül fonksiyonlarını bozabilecek hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. TYKERB tedavisine başlanmadan önce kurumsal normal sınırlar arasında olduğundan emin olmak için LVEF'nin değerlendirilmesi gereklidir. Kabul edilebilir seviyelerin altına inmediğinden emin olmak için LVEF'nin TYKERB tedavisi süresince izlenmesine devam edilmelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; *uygulama sıklığı ve süresi* ve 5.1 Farmakodinamik özellikler; *Klinik etkinlik ve güvenilirlik*).

İnterstisyel akciğer hastalığı ve pnömoni ile ilgili yapılan bildirimler TYKERB ile ilişkili bulunmuştur (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoniyi işaret eden akciğer belirtileri olan hastalar izlenmelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

TYKERB kullanımıyla birlikte seyrek olarak ciddi olabilen hepatotoksisite oluşmuştur. Tedaviye başlamadan önce, başladıktan sonra aylık olarak ya da klinik olarak gerekli olduğunda karaciğer fonksiyonları (transaminazlar, bilirubin ve alkalik fosfataz) izlenmelidir.

Karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler ciddiye TYKERB uygulamasına devam edilmemeli ve uygulamaya tekrar başlanmamalıdır. Hepatotoksisite diğer tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımıyla birlikte de bildirilmiştir.

Orta derecede veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara TYKERB reçete edilirken, dikkatli olunmalıdır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; özel hasta popülasyonları ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

TYKERB tedavisi sırasında şiddetli olanlar da dahil olmak üzere diyare bildirilmiştir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Anti diyare ilaçlarıyla diyarenin proaktif tedavisinin yapılması önemlidir. Şiddetli vakalara oral veya intravenöz elektrolitlerin ve sıvıların uygulanması ve TYKERB tedavisine ara verilmesi veya tedavinin durdurulması gerekebilir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli – doz ertelenmesi ve doz azaltılması – diğer toksisiteler).

CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri ile birlikte uygulandığında sırasıyla artan veya azalan lapatinib maruziyeti riskinden dolayı tedavi dikkatli uygulanmalıdır. (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Lapatinibin CYP3A4 veya CYP2C8 substratı olan ve terapötik penceresi dar olan ilaçlarla kombine edilerek kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

QT uzaması

İlerlemiş kanser hastalarında lapatinib ile yapılan kontrollü olmayan, açık bir doz artırımı çalışmasında QT uzaması, EKG'nin cihazlarla otomatik olarak değerlendirilmesi ile ölçülmüştür (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler; Klinik etkinlik ve güvenilirlik). Lapatinib, QTc uzaması olan veya gelişebilecek hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Bu koşullar hipokalemi veya hipomagnezemi, konjenital uzun QT sendromu olan hastaları, anti-aritmik ilaçlar veya QT uzamasına neden olan diğer ilaçları alan ve kümülatif yüksek doz antrasiklin tedavisi gören hastaları içermektedir. Hipokalemi veya hipomagnezemi lapatinib tedavisinden önce tedavi edilmelidir. Hekimler tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında QT ölçümü ile EKG sonuçlarını değerlendirmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lapatinib, çoğunlukla CYP3A tarafından metabolize edilir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle bu enzimlerin inhibitörleri veya indüktörleri, lapatinibin farmakokinetiğini değiştirebilir.

Lapatinib bilinen CYP3A4 inhibitörleriyle (örneğin ketokonazol, itrakonazol veya grefurt suyu) birlikte dikkatli uygulanmalı ve klinik yanıt ve advers olaylar dikkatle izlenmelidir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Eğer lapatinibin hastalara güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulanması gerekli ise, farmakokinetik çalışmalara dayanarak, lapatinibin EAA'sını inhibitör uygulanmadan önce gözlenen aralığa uydurmak için lapatinib dozunun 500 mg/gün'e indirilmesi öngörülmektedir. Ancak güçlü CYP3A4 inhibitörü alan hastalarda bu doz ayarlaması ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Eğer güçlü inhibitör

uygulanması durdurulacaksa lapatinib dozu belirtilen doza yükseltilmeden önce yaklaşık 1 haftalık bir arınma periyodu bırakılmalıdır.

Lapatinib bilinen CYP3A4 indüktörleriyle (örneğin rifampin, karbamazepin veya fenitoin) birlikte dikkatli uygulanmalı ve klinik yanıt ve advers olaylar dikkatle izlenmelidir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Eğer lapatinibin hastalara güçlü bir CYP3A4 indüktörü ile birlikte uygulanması gerekli ise, farmakokinetik çalışmalara dayanarak lapatinib dozu kademeli olarak 1,250 mg/gün'den 4,500 mg/gün'e çıkarılmalıdır. Bu lapatinip dozunun lapatinibin EAA'sını indüktör uygulanmadan önce gözlenen aralığa uydurmak için öngörülmektedir. Ancak güçlü CYP3A4 indüktörü alan hastalarda bu doz ayarlaması ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Eğer güçlü indüktör uygulaması durdurulacaksa lapatinip dozu yaklaşık 2 hafta içinde belirtilen doza azaltılmalıdır.

Lapatinib klinik konsantrasyonlarda, *in vitro* ortamda CYP3A'yı ve CYP2C8'i inhibe eder. TYKERB terapötik penceresi dar olan CYP3A4 veya CYP2C8 substratlarıyla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Lapatinib Pgp ve BCRP transport proteinleri için bir substrattır. Bu proteinlerin inhibitörleri veya indüktörleri lapatinibin maruziyetini ve/veya dağılımını değiştirebilir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Lapatinib *in vitro* ortamda Pgp, BCRP ve OATP1B1 transport proteinlerini inhibe eder. Bu etkinin klinik ilişkisi değerlendirilmemiştir. Lapatinibin Pgp (örneğin digoksin), BCRP (örneğin topotekan) ve OATP1B1 (örneğin rozuvastatin) substratlarının farmakokinetiğini etkilediği göz ardı edilemez (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

TYKERB'in kapesitabin ile veya trastuzumab ile birlikte uygulanması, bu ajanların (veya kapesitabin metabolitlerinin) veya lapatinibin farmakokinetiğinde anlamlı değişikliklere yol açmamıştır.

Lapatinibin biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmektedir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TYKERB'ün gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TYKERB, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

TYKERB gebe kadınlara uygulandığında fetal hasara yol açabilir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).Yapılan bir çalışmada gebe sıçanlara organogenez ve laktasyon sırasında 120 mg/kg/gün (insanlarda beklenen klinik maruziyetin 6.4 katı) dozunda lapatinib uygulandığında yavruların % 91'i doğumdan sonra dördüncü günde ölürlen, 60 mg/kg/gün dozunda lapatinib uygulandığında yavruların % 34'ü ölmüştür. Bu çalışmada hiç etki görülmeyen en yüksek doz 20 mg/kg/gün'dür (yaklaşık olarak insanlarda beklenen klinik maruziyete denktir).

TYKERB, anneye yönelik potansiyel fayda fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Lapatinibin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz bilgi mevcuttur. Lapatinibin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez.

TYKERB, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

TYKERB'in üreme yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Lapatinib farmakolojisine bakıldığında, benzer aktiviteler üzerinde zararlı etkilerin görülmesi beklenmez. Hastanın karar verme, motor ve kognitif beceri yeteneği değerlendirilirken hastanın klinik durumu ve TYKERB'in advers olay profili göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Çeşitli kanserlerin tedavisinde monoterapi ya da diğer kemoterapilerle kombinasyon şeklinde kullanılan TYKERB'in güvenilirliği, 164'ü TYKERB'ü kapesitabinle birlikte alan hastalar olmak üzere 3000'den fazla hasta üzerinde değerlendirilmiştir (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Advers olay sıklığı: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000 - < 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000 - < 1/1000$) ve çok seyrek ($< 1/10,000$) şeklinde değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar TYKERB kullanımı ile ilişkili olarak bildirilmiştir:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Anoreksia

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalması (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; *doz ertelenmesi ve doz azaltılması* ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) azalması hastaların yaklaşık % 1'inde bildirilmiş olup, bunların % 90'ından fazlası asemptomatiktir. LVEF azalmaları, TYKERB tedavisi bırakıldığında vakaların % 60'ından fazlasında ortadan kalkmış ya da düzelmiştir. TYKERB monoterapisi alan hastaların yaklaşık % 0.1'inde semptomatik LVEF azalmaları gözlenmiştir. Gözlenen belirtilere dispne, kalp yetmezliği ve palpasyon dahildir. Tüm olaylar TYKERB tedavisi bırakıldığında hızla ortadan kalkmıştır.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoni

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Dehidrasyona yol açabilen diyare* (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; *doz ertelenmesi ve doz azaltılması* ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri), bulantı, kusma

*Diyare vakalarının çoğu 1. veya 2. derecedir.

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi, hepatoksisite

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Deride döküntü* (akneform dermatit dahil) (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; *doz ertelenmesi ve doz azaltılması*).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Bitkinlik

*Diyare ve deride döküntü genellikle düşük dereceli ve TYKERB tedavisinin bırakılmasını gerektirmez. Diyare proaktif tedaviye iyi yanıt vermektedir. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) Deride döküntü hastaların çoğunda geçicidir.

Aşağıdaki ilave advers reaksiyonların TYKERB ve kapesitabin kombinasyonu kullanan hastalarda, yalnızca kapesitabin kullanan hastalara kıyasla %5 daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu veriler, bu kombinasyona maruz kalan 164 hastadan derlenmiştir.

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Deride kuruluk

Ayrıca aşağıdaki advers olayların TYKERB ve kapesitabin kombinasyonu ile ilişkili olduğu, ancak yalnızca kapesitabin kolunda olanlarla benzer sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.

Psikiyatrik hastalıkları

Çok yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Stomatit, kabızlık, karın ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Palmar - plantar eritrodizestezi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Mukoza enflamasyonu

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

EGFR (ErbB1) ve/veya HER2+/neu(ErbB2+) tirozin fosforilasyonu inhibisyonunun spesifik antidotu yoktur. Klinik çalışmalarda uygulanan maksimum lapatinib dozu, günde bir kez 1800 mg'dır.

Lapatinibin daha sık alınması, serum konsantrasyonlarının klinik çalışmalarda gözlenen konsantrasyonları aşması ile sonuçlanabilir, bu yüzden unutulmuş dozların alınmaması ve bir sonraki dozun planlanan zamanda alınması gereklidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

10 gün boyunca günde 3000 mg lapatinib alan bir hastada 10. gün 3. derece diyare ve kusma görüldüğü bildirilmiştir. Belirtiler, intravenöz hidrasyon uygulanmasını ve TYKERB ve letrozol tedavilerinin durdurulmasını takiben kaybolmuştur.

Lapatinib böbrekler yoluyla vücuttan önemli ölçüde uzaklaştırılmaz ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır bu nedenle hemodiyalizin, lapatinib eliminasyonunu arttıracak, etkili bir yöntem olması beklenmemelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar

ATC kodu: L01X E07

Etki Mekanizması

Lapatinib, EGFR (ErbB1) ve HER2+/neu(ErbB2+) reseptörlerinin intraselüler tirozin kinaz bölgelerini güçlü, tersinir ve seçici olarak, (sırasıyla 3 nM ve 13 nM olarak hesaplanan K_i^{app} değerleri) inhibe etmesi ve bu reseptörlerden yavaş yavaş (yarı ömrü 300 dakika veya daha uzun) ayrılması nedeniyle benzersiz bir etki mekanizmasına sahip, yeni bir 4-anilinokinazolin kinaz inhibitörüdür. Bu ayrılma hızının, incelenen diğer 4-anilinokinazolin kinaz inhibitörlere kıyasla daha yavaş olduğu bulunmuştur. Lapatinib *in vitro* ortamda ve çeşitli hayvan modellerinde, ErbB aracılı tümör hücresi çoğalmasını, inhibe eder.

Tek ajan olarak sahip olduğu aktiviteye ilave olarak *in vitro* çalışmalarda 5 - FU (kapesitabinin aktif metaboliti) ile birlikte kullanıldığı 4 tümör hücresi hattında test edilmiş ve additif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu *in vitro* verilerin klinik anlamı bilinmemektedir.

Lapatinibin büyümeyi inhibe eden etkisi, trastuzumabla koşullandırılmış hücreler üzerinde değerlendirilmiştir. Lapatinib, *in vitro* ortamda trastuzumab içeren besi yerinde uzun süreli çoğalma için seçilen meme kanseri hücre sistemlerine karşı aktivitesini anlamlı düzeyde devam ettirmiştir. Bu bulgular, HER2+/neu(ErbB2+) aracılı iki ajan arasında çapraz direnç olmadığını göstermektedir.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

Lapatinibin kapesitabinle birlikte kullanıldığı meme kanseri tedavisindeki etkinliği ve güvenliliği, randomize edilmiş bir faz III çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılmaya uygun olan hastalarda aşırı HER2+/neu(ErbB2+) ekspresyonu olan, lokal ilerlemiş veya metastatik meme kanseri vardır, meme kanseri daha önce uygulanan ve taksanlar, antrasiklinler ve trastuzumabın da dahil olduğu tedaviden sonra ilerlemiştir. Başlangıçtaki LVEF, TYKERB tedavisine başlamadan önce kurumsal normal sınırlar arasında olduğundan emin olmak için tüm hastalarda değerlendirilmiştir (ekokardiyografiyle ya da MUGA kullanılarak). Klinik çalışmalarda kurumsal normal alt sınırın altına inmediğinden emin olmak için TYKERB tedavisi sırasında LVEF yaklaşık 8'er haftalık aralıklarla izlenmiştir. LVEF azalmalarının büyük bölümü (% 60'ından fazlası), tedavinin ilk 9 haftası içerisinde gerçekleşmiştir ancak, uzun süreli maruziyet konusundaki veriler sınırlıdır.

Hastalar günde bir kez (sürekli olarak) 1250 mg TYKERB ve kapesitabin (21 günlük her siklüsün ilk 14 günü boyunca 2000 mg/m²/gün) veya yalnız kapesitabin (21 günlük her siklüsün ilk 14 günü boyunca 2500 mg/m²/gün) alacak şekilde randomize edilmiştir. İlerleme kaydedilinceye kadar geçen sürenin (TTP) primer sonlanma noktası olarak değerlendirildiği bu çalışmada sonuçlar, bağımsız bir panel tarafından yapılan inceleme baz alınarak belirlenmiştir. Çalışma, daha önceden belirlen ara analiz sonuçlarının, TYKERB ve kapesitabin alan hastalardaki TTP değerinin önemli ölçüde (ilerleme nispi riskinin % 51 oranında azalması) iyileştiğini göstermesi üzerine durdurulmuştur.

Etkililik sonucu	TYKERB + kapesitabin (N = 163)	Yalnız kapesitabin (N = 161)
Progresyona kadar geçen süre (TTP)		
Progresyon kaydedilen veya meme kanseri nedeniyle ölen	% 30	% 45
Progresyona kadar geçen medyan süre (hafta)	36.7	19.1
Nispi risk, % 95 güven aralığı (p değeri)	0.49 (0.34, 0.71) 0.00008	

Genel yanıt oranı, % 95 güven aralığı	% 22.1 (16.0, 29.2)	% 14.3 (9.3, 20.7)
Ortalama yanıt süresi (hafta)	35.1	30.7

TYKERB kapesitabinle birlikte uygulandığında, kapesitabinin yalnız uygulandığı gruba kıyasla progresyonsuz sağkalım süresini istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzatmıştır. TYKERB'in kapesitabinle birlikte uygulandığı grupta 36 hasta (% 22), yalnız kapesitabinin uygulandığı grupta 35 hasta (% 22) öldüğünden sağkalım verileri, ara analizlerin yapıldığı sırada, tedavi grupları arasında sağkalım bakımından mevcut genel bir farkı ortaya çıkaracak düzeyde olgunlaşmamıştır.

Kombinasyon kolunda 4 vakada, kapesitabinin yalnız uygulandığı kolda 11 vakada merkezi sinir sisteminde ilerleme kaydedilmiştir. Bu fark istatistiki yönden anlamlıdır.

QT uzaması

Lapatinibin QT uzamasına neden olma potansiyeli, ilerlemiş kanser hastalarında yapılan kontrollü olmayan, açık bir doz artırım çalışmasının bir parçası olarak değerlendirilmiştir. 81 hastaya günlük 175 mg ila 1800 mg arasında değişen dozlarda lapatinib verilmiştir. QT aralıkları üzerinde lapatinib etkisinin değerlendirilmesi için 1 ve 14. günlerde EKG çekilmiştir. Otomatik cihazlarla değerlendirilen EKG bulguları ile 81 gönüllüden 13'ünün >480 msaniye QTcF (Friedericia yöntemi ile düzeltilen QT) değerine sahip olduğu veya QTcF değerlerinde >60 msaniye artış olduğu belirlenmiştir. Veri analizi, lapatinib konsantrasyonu ile QTc aralığı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lapatinib kinaz inhibitörleri grubuna dahil küçük bir moleküldür. Sarı renkli ve katı haldedir. 25 °C'de sudaki çözünürlüğü 0.007 mg/ml'dir.

Emilim:

Oral uygulamayı takiben lapatinibin emilimi tam olmayıp değişkendir. Serum konsantrasyonları ortalama 0.25 saatte (0 - 1.5 saat arasında) görülür. Lapatinibin doruk plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}), uygulamayı takiben yaklaşık 4 saat sonra ulaşılır. Her gün TYKERB uygulanmasıyla kararlı durum plazma seviyelerine 6 - 7 günde ulaşılması, etkili eliminasyon yarı ömrünün 24 saat olduğunu göstermektedir. Günde 1250 mg lapatinib uygulanarak kararlı durum geometrik ortalama (% 95 güven aralığı) C_{maks} değerine 2.43 (1.57 - 3.77) µg/ml ve EAA değerine 36.2 (23.4 - 56) µg*saat/ml ulaşılır.

TYKERB'in günlük olarak tek doz şeklinde uygulandığı durumlara kıyasla bölünmüş dozlar şeklinde uygulandığında, kararlı durumda yaklaşık olarak 2 kat daha yüksek maruziyet (kararlı durum EAA'sı) sağlar.

Yiyeceklerle birlikte alındığında sistemik lapatinib maruziyeti artar. Lapatinibin EAA değeri, yağ bakımından fakir (% 5 yağ - 500 kalori) ya da yağ bakımından zengin (% 50 yağ - 1,000 kalori) yiyeceklerle birlikte alındığında sırasıyla, yaklaşık 3 ile 4 kat (C_{maks} değerleri sırasıyla yaklaşık 2.5 ile 3 kat daha yüksektir) daha yüksektir.

Dağılım:

Lapatinib, albümine ve alfa-1 asit glikoproteine yüksek (% 99'dan fazla) oranda bağlanır. *In vitro* çalışmalar lapatinibin, BCRP (ABCG1) ve p-glikoprotein (ABCB1) transporterlerinin substratı olduğunu göstermiştir. Ayrıca lapatinibin klinik konsantrasyonlarda bu efflux transporterlerini ve OATP1B1 transporterinin karaciğer tarafından alınmasını, *in vitro* olarak inhibe ettiği de gösterilmiştir (IC₅₀ değerleri = 2.3 µg/ml). Bu etkilerin diğer ilaçların farmakokinetiği ya da diğer antineoplastik ilaçların farmakolojik aktivitesi üzerindeki klinik anlamı bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Lapatinib, öncelikle CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından olmak üzere, ayrıca CYP2C19 ve CYP2C8'in küçük katkılarıyla, farklı oksidatif metabolitlere geniş kapsamlı olarak metabolize edilir, bunların hiçbirisi dozun dışındaki bölümünün % 14'ünden veya plazmadaki lapatinib konsantrasyonlarının % 10'undan daha fazlasını oluşturmaz.

Klinik konsantrasyonlarda lapatinib, CYP3A (K_i değerleri 0.6 - 2.3 µg/ml) ve CYP2C8 (0.3 µg/ml) izoenzimlerini *in vitro* olarak inhibe eder. Lapatinib, insan karaciğer mikrozomlarında CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, ve CYP2D6 veya UGT enzimlerini önemli ölçüde inhibe etmez (*in vitro* IC₅₀ değerleri 6.9 µg/ml'ye eşit veya fazla).

Bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolü 7 gün boyunca günde 2 kez 200 mg dozunda alan sağlıklı gönüllülerde sistemik lapatinib maruziyeti yaklaşık 3.6 kat artmış, eliminasyon yarı ömrü de 1.7 kat uzamıştır.

Bir CYP3A4 indüktörü olan karbamazepini 3 gün boyunca günde 2 kez 100 mg ve 17 gün boyunca günde 2 kez 200 mg dozunda alan sağlıklı gönüllülerde sistemik lapatinib maruziyeti yaklaşık % 72 oranında azalmıştır.

Eliminasyon:

Klinik dozlarda, tek dozluk uygulamayı takiben terminal faz yarılanma ömrü 14.2 saattir; tekrarlayan dozlarda akümülyasyon, etkili eliminasyon yarı ömrünün 24 saat olduğunu göstermektedir. Lapatinib eliminasyonu başlıca, CYP3A4/5 metabolizması üzerinden gerçekleşir ayrıca gözardı edilebilecek miktarda renal ekskresyon (< % 2) da olur. Oral dozun ortalama % 27'si (% 3 ile % 67 arasında) dışkıyla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Lapatinibin EAA değeri artan doz ile hafif oranda artar. Bununla birlikte, bu doğrusallıktan sapma klinik olarak belirgin değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz uygulanan hastalarda lapatinibin farmakokinetiği özel olarak incelenmemiştir. Ancak verilen dozun % 2'sinden daha azı değişime uğramamış lapatinib ve lapatinib metabolitleri şeklinde böbreklerle atıldığından böbrek yetmezliğinin lapatinibin farmakokinetiğini etkilemesi olası değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Lapatinibin farmakokinetiği, orta derecede (n = 8) veya şiddetli (n = 4) karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh puanları, sırasıyla 7 - 9 arasında değişen ya da 9'dan büyük) hastalarda ve

sağlıklı 8 kişiden oluşan kontrol grubunda incelenmiştir. 100 mg'lık tek bir oral dozu izleyen sistemik lapatinib maruziyeti (EAA değeri), orta derecede ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla yaklaşık % 56 ve % 85 oranında yükselmiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda lapatinib, dikkatli kullanılmalıdır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Yaş, cinsiyet veya ırkın etkileri:

Yaş, cinsiyet veya ırkın lapatinibin farmakokinetiği üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

TYKERB, günde 30, 60 ve 120 mg/kg'lık oral dozların verildiği gebe sıçanlar ve tavşanlar üzerinde incelenmiştir. Teratojen etki görülmemiştir ancak sıçanlarda, 120 mg/kg/gün'lük maternal yönden toksik dozlarda (insanlarda beklenen klinik maruziyetin 8 katı) lapatinib kullanıldığında minör anormallikler (arteria umbilicalis'in sol tarafta bulunması, servikal kaburga ve erken ossifikasyon) ortaya çıkmıştır. Tavşanlarda, 60 ve 120 mg/kg/gün dozlarında lapatinib (insanlarda beklenen klinik maruziyetin sırasıyla % 8 ve % 23'ü) maternal toksisite ile, 120 mg/kg/gün dozunda lapatinib de abort ile ilişkilidir. Maternal toksisite fetal vücut ağırlığında azalma ve minör iskelet değişiklikleri ile ilişkilidir. Sıçanlardaki bir prenatal ve postnatal gelişme ile ilgili çalışmada, 60 mg/kg/gün dozunda veya daha yüksek dozlarda (insanlarda beklenen klinik maruziyetin 5 katı) yavruların doğum ve doğumdan sonraki 21. gün arasında hayatta kalma oranları azalmıştır. Bu çalışmada, hiç etki görülmeyen en yüksek doz düzeyi 20 mg/kg/gün'dür.

Karsinojeniz, mutajenez, Fertilité yetmezliği

TYKERB ile yapılan 2 yıl süren karsinojenite çalışmaları, devam etmektedir. TYKERB, Çin hamsteri kromozom aberrasyon testi, Ames testi, insan lenfositleri kromozom aberrasyon testi ve *in vivo* sıçan kemik iliği kromozom aberrasyon testi gibi bir dizi teste göre klastojen veya mutajen değildir. Dişı veya erkek sıçanlarda 120 mg/kg/gün'e (dişiler) kadar ve 180 mg/kg/gün'e (erkekler) kadar dozlarda (insanlarda beklenen klinik maruziyetin sırasıyla 8 ve 3 katı) uygulandığında gonad fonksiyonu, çiftleşme veya fertilité üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir. İnsanlarda fertilité üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tabletler:

Mikrokristalize selüloz
Povidon
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat

Film kaplama:

Hipromelloz
Titanyum dioksit
Makrogol/PEG 400
Polisorbat 80

Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 tabletlik blister içeren 70 tabletlik ambalajlarda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza
B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Tel. no: 212 – 339 44 00
Fax. no: 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

125/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.08.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ